

15.11.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

JP04/15186

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年10月 8日

出願番号  
Application Number: 特願2003-349318  
[ST. 10/C]: [JP2003-349318]

出願人  
Applicant(s): 帝人ファーマ株式会社

REC'D 09 DEC 2004

WIPO

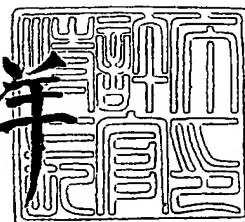
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



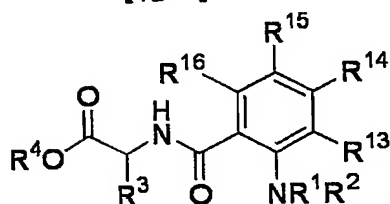
【書類名】 特許願  
【整理番号】 P37246  
【提出日】 平成15年10月 8日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C233/83  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内  
    【氏名】 竹安 巧  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内  
    【氏名】 佐藤 嘉紀  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内  
    【氏名】 河名 旭  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県岩国市元町1丁目8-16-201号  
    【氏名】 朝日田 光晴  
【特許出願人】  
    【住所又は居所】 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号  
    【氏名又は名称】 帝人ファーマ株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100099678  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 三原 秀子  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 206048  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記式で表される化合物またはその塩。

## 【化 1】



式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、 $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって環構造を形成していてもよい）。 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表し、 $R^3$  は水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表し、 $R^4$  は水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表す。

## 【請求項 2】

アミノ基の保護基が、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、またはフタロイル基である請求項 1 に記載の化合物またはその塩。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

## 【請求項 3】

$R^1$  および  $R^2$  のうち一方が水素原子であり、他方が水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基である請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 4】

$R^3$  が水素原子である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 5】

$R^4$  が水素原子である請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 6】

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、および  $R^{16}$  がいずれも水素原子である請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 7】

$R^{15}$  がハロゲン原子で置換されている  $C_1 - C_6$  アルコキシ基である請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

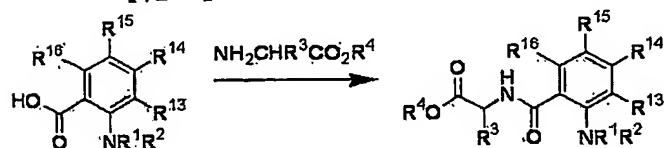
## 【請求項 8】

$R^{15}$  がトリフルオロメチル基である請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 9】

下記式で表される反応工程を含んでなる、請求項 1 に記載の化合物またはその塩の製造法。

## 【化 2】



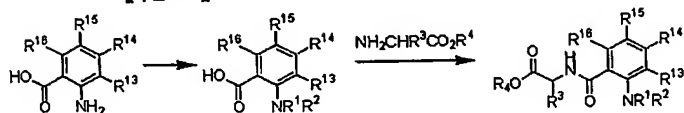
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  は前記定義に

同じ。

【請求項 10】

下記式で表される反応工程を含んでなる、請求項 1 に記載の化合物またはその塩の製造法。

【化 3】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  は前記定義に同じ。

【請求項 11】

アミノ基の保護基が、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル基、またはフタロイル基である請求項 9 または 10 に記載の製造法。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル基、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。

【請求項 12】

$R^1$  および  $R^2$  のうち一方が水素原子であり、他方が水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基である請求項 9 または 10 に記載の製造法。

【請求項 13】

$R^3$  が水素原子である請求項 9 から 12 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 14】

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、および  $R^{16}$  がいずれも水素原子である請求項 9 から 13 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 15】

$R^{15}$  がハロゲン原子で置換されている  $C_1$  -  $C_6$  アルコキシ基である請求項 9 から 14 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 16】

$R^{15}$  がトリフルオロメトキシ基である請求項 9 から 14 のいずれかに記載の製造法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】アントラニル酸アミド誘導体およびその製造法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アントラニル酸アミド誘導体およびその製造法に関する。さらに詳しくは、単球、リンパ球などの血液白血球成分の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じている疾患に対する治療薬および／または予防薬として効果が期待できるケモカイン受容体拮抗剤の合成に有用な製造中間体およびその製造法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

MIP-1 $\alpha$ やMCP-1などのケモカインは、白血球の遊走惹起作用および活性化作用などを有する蛋白性因子であり、その作用は白血球上のケモカイン受容体を介して発現することが知られている（非特許文献1参照）。したがって、ケモカインの標的細胞への作用を阻害し得るケモカイン受容体拮抗剤は、白血球の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じていると考えられている動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎（腎症）、多発性硬化症、肺線維症、心筋症、肝炎、脾臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うっ血性心不全、ウイルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、敗血症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎などの疾患のいずれかまたは複数に対する治療薬および／または予防薬として期待できる（非特許文献2参照）。これらの知見に基づきケモカイン受容体拮抗剤の開発を目的とした研究が進められ、優れたケモカイン受容体拮抗作用を有する環状アミン誘導体が見出された（特許文献1参照）。

## 【0003】

こうしたケモカイン受容体拮抗作用を有する誘導体ではアントラニル酸アミド骨格を有するものが好適例として多いため、ケモカイン受容体拮抗作用をもつ化合物を幅広く取得するために、そのような製造中間体を効率よく、また大量合成に適した方法で製造することが求められていた。

## 【0004】

そのようなアントラニル酸アミド類似の構造をもつ化合物例としては、特許文献2および特許文献3に2-フェニルアミノベンズアミド誘導体が開示されている。しかしながらこの化合物はヒドロキサム酸構造であるのが特徴であり、上述したケモカイン受容体拮抗作用をもつ化合物に誘導できるものではない。

## 【0005】

またケモカインレセプター阻害作用を有する化合物としては特許文献4および特許文献5にアミド構造を有する化合物が開示されているが、アントラニル酸構造を有するものは具体的には開示されておらず、そのため製造法も異なっている。

## 【0006】

【特許文献1】国際公開99/25686号パンフレット

【特許文献2】国際公開01/05392号パンフレット

【特許文献3】特表2002-532750号公報

【特許文献4】国際公開02/60859号パンフレット

【特許文献5】国際公開02/50019号パンフレット

【非特許文献1】アレルギー・免疫、1999、第6巻、11号

【非特許文献2】Schwarz, M.K.ら、Exp. Opin. Ther. Patents、1999、9、1471

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本発明の目的は、ケモカイン受容体拮抗剤として有用な特許文献1に記載の化合物群の製造中間体を見出すことである。特に、アントラニル酸アミド骨格部分を製造するのに適した製造中間体を見出すことである。さらに、工業的に製造するのに適したその製造方法

を提供することである。

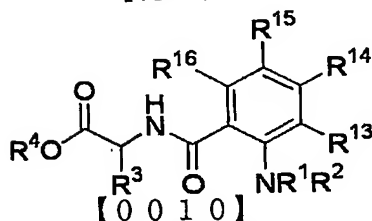
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、下記式で表される化合物またはその塩である。

【0009】

【化1】



【0010】  
式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、 $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって環構造を形成していてもよい）。 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、またはヒドロキシ基を表し、 $R^3$  は水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表し、 $R^4$  は水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表す。

【0011】

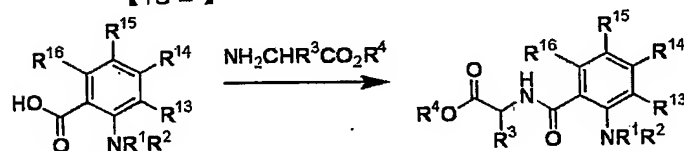
また、本発明化合物はカルボキシ基や塩基性窒素を有するため、各種の塩を形成することができる。そのような塩も本発明に含まれる。

【0012】

本発明はまた、下記式で表される反応工程を含んでなる、上記化合物またはその塩の製造法である。

【0013】

【化2】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  は前記定義に同じ。

【発明の効果】

【0014】

本発明のアントラニル酸アミド誘導体を用いれば、ケモカイン受容体拮抗剤として有用な特許文献1に記載の化合物群を容易に製造することができる。この化合物を経る製造法は、工業的製法として設備面や操作面、環境問題からも満足しうるものである。また、かかるアントラニル酸アミド誘導体自体も容易に製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本明細書中、「Boc」はt-ブトキシカルボニル基を、「Z」はベンジルオキシカルボニル基を、「WSC」は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを、「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表す。

【0016】

前記化合物およびその製造法を表す式において、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して水素原子またはアミノ基の保護基を表す（この場合、 $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって環構造を形成していてもよい）。かかるアミノ基の保護基としては、メトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メチル基、エチル基、アリル基、ベンゼンスルホニル

基、またはフタロイル基が好ましく挙げられる。ここでアミノ基の保護基が芳香環を有するものである場合、その芳香環はひとつまたは複数のニトロ基、アミノ基、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい。なかでも  $R^1$  および  $R^2$  としては、水素原子、 $t$ -ブトキシカルボニル基、およびベンジロキシカルボニル基が好ましい。

## 【0017】

前記化合物およびその製造法を表す式において、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-C_6$  アルコキシル基、またはヒドロキシル基を表す。かかる  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、および  $R^{16}$  としては、いずれも水素原子が好ましい。一方、 $R^{15}$  としてはハロゲン原子で置換されている  $C_1-C_6$  アルコキシル基が好ましく、なかでもトリフルオロメトキシル基が好ましい。

## 【0018】

前記化合物およびその製造法を表す式において、 $R^3$  は水素原子または  $C_1-C_6$  アルキル基を表す。なかでも  $R^3$  としては水素原子が好ましい。

## 【0019】

前記化合物およびその製造法を表す式において、 $R^4$  は水素原子または  $C_1-C_6$  アルキル基を表す。なかでも  $R^4$  は水素原子またはメチル基が好ましく、その中でも水素原子が特に好ましい。

## 【0020】

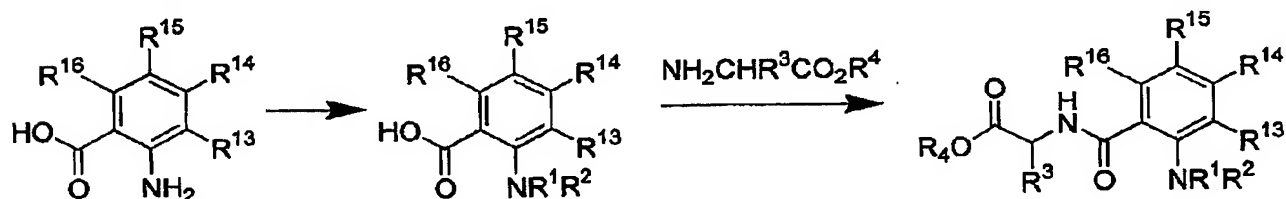
本発明の化合物は塩基性窒素を有し、またカルボキシル基を有することがあるため、化学的に可能な限り、酸性塩、塩基性塩のどちらを形成してもよい。

## 【0021】

本発明の製造法は前記の通りであるが、次の反応工程を経るものが好ましい。

## 【0022】

## 【化3】



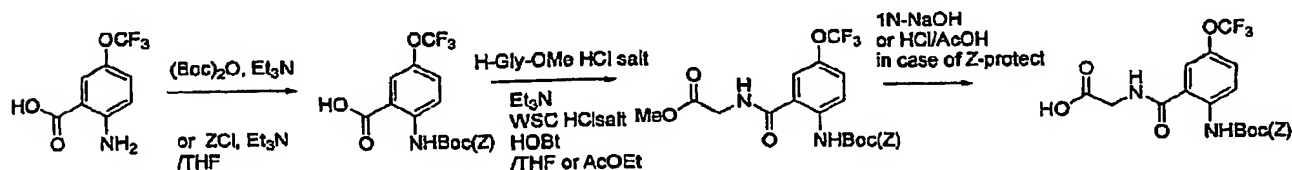
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、および  $R^{16}$  は前記定義に同じ。

## 【0023】

次に、本発明化合物の製造法を次式で示される代表例に基づいて説明する。前記式に含まれる本発明の他の化合物もこれらに準じて合成することができる。もともと、反応収率、製造コスト、純度等の観点からは、目的物に応じ、予め反応溶媒、反応温度、反応時間、基質濃度等の反応条件の最適化検討を行うことが好ましい。この最適化検討は本明細書、特に実施例の記載を参考に当業者であれば容易になしうる作業であるが、本発明の実施のために不可欠なわけではない。

## 【0024】

## 【化4】



## 【0025】

第一工程は、アントラニル酸のアミノ基部分に保護基を導入する工程である。かかる保護基としては、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル基やベンジルオキシカルボニル基など当該アミノ基とカルバメートを形成して保護する基が好ましい。他の具体例は、 $R^1$  および  $R^2$  の好ましい基として前述した。保護基導入工程では  $(Boc)_2O$  や  $Z-Cl$  等の試薬をアミノ基に作用させる。反応溶媒はN, N-ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン、酢酸エステル類などが用いられる。ここで、反応を加速させるためにトリエチルアミン、ピリジンなどの3級アミンを加えることが望ましい。もっとも、これらを加えなくても反応は進行する。

#### 【0026】

なお、このような保護をせずに次の反応を行っても目的のアミド類を製造できるが、その加水分解時に縮環生成物が副生する問題はある。

#### 【0027】

第二工程は縮合工程であり、非プロトン性溶媒中、縮合剤を共存させて、カルボキシル基が保護されたアミノ酸またはその塩を作用させることにより反応が進行する。

#### 【0028】

かかる非プロトン性溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、クロロホルム、塩化メチレンが使用できるが、工業的な使用を考慮すると、なかでもテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、または酢酸エステル類が好ましく、特にテトラヒドロフランまたは酢酸エチルが好ましい。

#### 【0029】

また、縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、イソブチルクロロホルメート、ピバリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドもしくはその塩酸塩、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、クロロギ酸イソブチルが挙げられる。なかでも1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノ)カルボキシイミドが好ましく、特に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩が好ましい。なお、本明細書におけるカルボジイミド試薬には、その塩酸塩も含まれる。

#### 【0030】

この工程では反応の促進や収率の向上のための添加剤を共存させることが好ましい。かかる添加剤としては、p-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド、および2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチルエステルが挙げられるが、なかでもヒドロキシコハク酸イミドや1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールが好ましい。こうした添加剤は、通常0.1-1.0当量加えられる。0.1-0.2当量の1-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールを用いることがより好ましい。

#### 【0031】

さらに、アミド化反応に用いるアミン類が塩酸塩である場合には、生成する塩化水素を除いて反応を促進するために塩基性添加物を共存させることが好ましい。これは上記添加剤とともに用いることができる。かかる塩基性添加剤としては、トリエチルアミンおよびN-メチルモルホリンが挙げられる。特にトリエチルアミンが好ましい。

#### 【0032】

第三工程は任意的工程であって、アミノ酸のカルボキシル基の保護基を脱保護する工程である。こうしたアミノ酸のカルボキシル基部分の保護としては、エステルとすることが



好ましく、特にメチルエステルとすることが好ましい。この場合、メタノール、テトラヒドロフラン、もしくは水、またはこれらの混合溶媒中、アルカリによりエステルを加水分解する方法、テトラヒドロフランや酢酸中に濃塩酸を作用させてエステルを加水分解する方法がある。いずれの反応も加水分解反応として一般的な条件でなされる。

# 【実施例】

## 【0033】

以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらのものに限定されることはない。

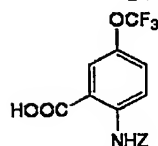
## 【0034】

### 【実施例1】

2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸の製造

## 【0035】

### 【化5】



$C_{16}H_{12}F_3NO_5$   
Mol. Wt.: 355.27

## 【0036】

2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 21.1 g を酢酸エチル 100 mL に溶解させた。トリエチルアミン 2.02 g を加えた後、ベンジルオキシカルボニルクロリド 18.76 g を加え、30℃で2時間反応させた。反応後酢酸エチル 100 mL、水 100 mL を加えて分液した。有機層を水 200 mL、10%クエン酸水 200 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、乾燥剤をろ別した。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を 24.66 g 得た。

$^1H$  NMR (200 MHz、DMSO- $d_6$ 、TMS基準) :  $\delta$  5.20 (s, 2H), 7.35 - 7.56 (m, 5H), 7.63 - 7.80 (m, 1H), 7.83 - 7.96 (m, 1H), 8.36 - 8.56 (m, 1H), 10.78 (s, 1H)

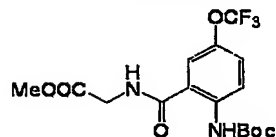
## 【0037】

### 【実施例2】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸メチルの製造

## 【0038】

### 【化6】



## 【0039】

2-tert-ブトキシカルボニルアミド-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 96.38 g をトルエン 2000 mL に溶解させた。グリシンメチルエステル塩酸塩 45.20 g、トリエチルアミン 35.43 g、1-ヒドロキシー-1,2,3-ベンゾトリアゾール水和物 9.19 g を加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を 69.01 g 加え、30℃で7時間反応させた。反応後溶媒を減圧下留去した後、濃縮残渣に酢酸エチル 2000 mL、水 2000 mL を加えて分液した。有機層を 10%クエン酸水 2000 mL、水 2000 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を 113.64 g 得た。

$^1H$  NMR (200 MHz、DMSO- $d_6$ 、TMS基準) :  $\delta$  1.47 (s, 9H), 3.69 (s, 3H), 4.04 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 4.35 (brs, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 1H)

, 7.80 (d,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 9.39 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 10.64 (s, 1H)

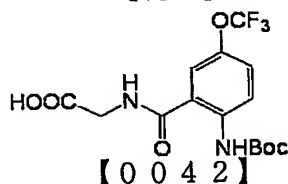
【0040】

[実施例3]

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸の製造

【0041】

【化7】



【0042】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミド-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸メチル 113.64 g をテトラヒドロフラン 300 mL、メタノール 300 mL に溶解し、氷浴下で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 347.6 mL を加えた。氷浴下で 1 時間反応させた後、反応溶液に酢酸エチル 3000 mL を加え、さらに 10% クエン酸水 1500 mL を添加して溶液を中和させた。分液後、有機層を 10% 食塩水 1500 mL で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を留去後、表題化合物を 113.70 g 得た。さらにこの粗体をヘキサン/エタノール (40/3) 1935 mL に加熱溶解させ、そのまま溶液を室温まで放冷し、さらに氷冷した。析出した針状結晶を濾取して 80.27 g の表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz、DMSO- $d_6$ 、TMS 基準) :  $\delta$  1.47 (s, 9H), 3.82 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.35 (brs, 1H), 7.54 (dd,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2.6Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 9.28 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 10.68 (s, 1H)

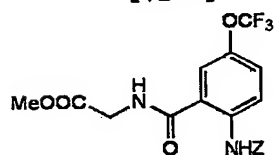
【0043】

[実施例4]

2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド) 酢酸メチルの製造

【0044】

【化8】



$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$   
Mol. Wt.: 425.34

【0045】

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 50.0 g をテトラヒドロフラン 400 mL に溶解させた。グリシンメチルエステル塩酸塩 8.81 g、トリエチルアミン 15.18 g、1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール水和物 9.46 g を加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 13.42 g を加え、30℃で 3 時間反応させた。反応後溶媒を留去した後、濃縮残渣に酢酸エチル 300 mL、水 300 mL を加えて分液した。有機層を水 300 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水 400 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、乾燥剤をろ別した。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を 38.53 g 得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz、DMSO- $d_6$ 、TMS 基準) :  $\delta$  3.67 (s, 3H), 4.04 (d, 5.4Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.34 - 7.48 (m, 5H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 1H), 8.31 - 8.36 (m, 1H), 9.47 (t, 5.4Hz, 1H)

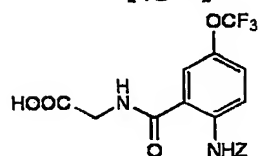
【0046】

## 【実施例 5】

2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)  
酢酸の製造

【0047】

【化9】



$C_{18}H_{15}F_3N_2O_6$   
Mol. Wt.: 412.32

【0048】

2- (2-ベンジルオキシカルボニルアミド-5-トリフルオロメトキシベンズアミド)  
) 酢酸メチル 10.0 g をテトラヒドロフラン 40 mL に溶解し、濃塩酸 19.9 mL、  
酢酸 40 mL を加え、30℃で終夜反応させた。反応後、溶媒を留去し、濃縮残渣に酢酸  
エチル 200 mL、水 200 mL を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水  
400 mL、10%クエン酸水 200 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後  
、乾燥剤をろ別した。有機溶媒を濃縮後、表記化合物を 7.90 g 得た。

$^1H$  NMR (200 MHz、DMSO- $d_6$ 、TMS 基準) :  $\delta$  3.93 (d, 5.4 Hz, 2H),  
5.17 (s, 2H), 7.38 - 7.50 (m, 5H), 7.54 - 7.68 (m, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 8.  
31 - 8.36 (m, 1H), 9.30 - 9.38 (m, 1H), 10.95 (s, 1H)

【産業上の利用可能性】

【0049】

本発明の化合物は、医薬品の製造中間体として用いられる。

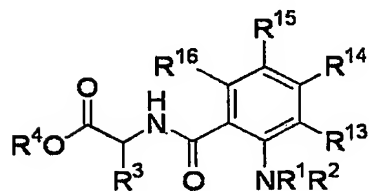
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ケモカイン受容体拮抗剤の合成に有用な製造中間体を提供する。

【解決手段】 下記式で表される化合物またはその塩、ならびにその製造法。

【化 1】



R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して水素原子または R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が一緒になって環構造を形成していてもよいアミノ基の保護基；R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、および R<sup>16</sup> はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル基、ヒドロキシル基；R<sup>3</sup> は水素原子または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基；R<sup>4</sup> は水素原子または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基を表す。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 4 9 3 1 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 3 3 6 9 4 9 5 ]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区内幸町二丁目 1 番 1 号

氏 名

帝人ファーマ株式会社